

Paris 1971

ORSAY
Série A
N° d'ordre : 753

Sujet de la Thèse

Synthèse de dérivés bicycliques à deux hétéroatomes
à partir de pentoses

Nouvelles synthèses dans la série de l'acide Shikimique

ARTICLES

recouvrant en partie la thèse de Doctorat ès Sciences Physiques
enregistrée au C.N.R.S. sous le numéro A O 5191

Jeannine C L E O P H A X

Soutenue le 26 Mars 1971 à la FACULTE DES SCIENCES D'ORSAY

devant le jury :

MM. E. LEDERER
S. DAVID
H. KAGAN
S.D. GERO



N° 725. — Cyclisation intramoléculaire
conduisant à des dérivés oxa-2 aza-5 bicyclo[2.2.1]heptaniques (*),

par Jeannine CLEOPHAX, Jean LEBoul, Anne-Marie SEPULCHRE et Stephan D. GÉRO.

(Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS, 91-Gif-sur-Yvette.)

(Manuscrit reçu le 8.5.70.)

Les dérivés tétrahydrofuranniques azotés, optiquement actifs **2**, **6** et **9** ont été utilisés pour synthétiser par cyclisation intramoléculaire, les oxa-2 aza-5 bicyclo[2.2.1]heptanes **4**, **5** et **8**, inconnus jusqu'à présent. L'importance de l'orientation stéréochimique des substituants sur le déroulement de la réaction est discutée.

Au cours de travaux précédents sur les dérivés optiquement actifs du tétrahydrofuranne (**1**, **2**), nous avons synthétisé différents systèmes tels que **6** et **9**, portant une fonction amine potentielle convenablement située par rapport à un groupe sulfonyloxy pour permettre une cyclisation intramoléculaire conduisant à des oxa-2 aza-5 bicyclo[2.2.1]heptanes. L'intérêt de ceux-ci réside dans l'analogie de leur squelette avec celui du norbornane et dans le fait qu'ils représentent un système morpholinique bloqué dans une conformation rigide. Ces dérivés peuvent être intéressants, tant du point de vue chimique que pharmacologique.

Nous étudions dans ce mémoire les conditions d'obtention de ces oxa-aza-bicyclo heptanes.

En plus des dérivés **6** et **9**, nous avons préparé également l'azide **2** à partir du tritosylate **1** (**3**) par déplacement sélectif du groupe tosyloxy primaire par l'ion azide.

La réduction catalytique en présence d'oxyde de platine d'Adams de l'azide **2**, suivie d'une tosylation a conduit au N-tosylate cristallin **3**. On note la présence du pic moléculaire à *m/e* 574 dans le spectre de masse de **3**.

La cyclisation de **3** en N-tosyl oxa-2 aza-5 tosyloxy-7 bicyclo[2.2.1]heptane **4** a été effectuée par action du méthylate de sodium dans le méthanol à reflux pendant 3 h et le rendement est pratiquement quantitatif. On observe pour le dérivé **4** un pic moléculaire à *m/e* 423 en spectrométrie de masse. Le spectre de RMN rend parfaitement compte de la formule **4** et sera discuté dans l'article suivant (**4**).

Lorsque nous avons réduit l'azide **2** par le borohydrure de sodium dans l'isopropanol à reflux et tosylé l'amine obtenue, nous avons isolé, non pas le N-tosylate monocyclique **3**, mais directement le dérivé bicyclique **4**. Ceci montre que la cyclisation dans ce système est facilement réalisable mais seulement en présence d'un agent alcalin.

En vue de préparer le N-benzyl oxa-2 aza-5 tosyloxy-7 bicyclo[2.2.1]heptane **5**, l'azide **2** a été réduit par le borohydrure de sodium, puis benzylé par le réactif DMSO-NaH-C₆H₅CH₂Cl.

De la même façon que **2**, le *cis* ditosyloxy-3,4 azido-méthyl-2 tétrahydrofuranne **6** (**1**) a été hydrogéné en présence d'oxyde de platine d'Adams, puis l'amine tosylée. Le N-tosylate cristallin **7** est isolé. Le spectre de masse avec un pic moléculaire à *m/e* 574 et le spectre de RMN confirment cette formule.

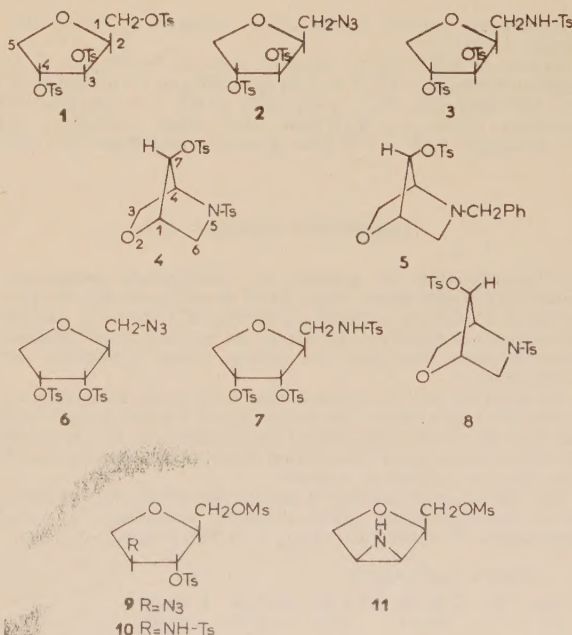
La réduction de **6** par le borohydrure de sodium dans des conditions identiques à celles utilisées pour **2**, puis la tosylation ont fourni le N-tosylate monocyclique **7**.

Pour cycliser **7** en l'oxa-2 aza-5 tosyloxy-7 bicyclo[2.2.1]heptane **8** diastéréoisomère de **4**, nous avons dû le

traiter par le méthylate de sodium dans le méthanol à reflux pendant 7 h. Le rendement de la réaction est alors de 70 %. Le pic moléculaire de **8** à *m/e* 423 est observé en spectrométrie de masse. Le spectre de RMN s'accorde avec la structure proposée et sera interprété avec celui de **4** dans l'article suivant (**4**).

La différence de réactivité entre les systèmes *trans* ditosyloxy-3,4 **3** et *cis* ditosyloxy-3,4 **7** est notable. On peut expliquer la facilité de la formation du système bicyclique dans le cas de **3** par le soulagement de l'interaction stérique entre les groupes aminométhyl sur C-2 et tosyloxy sur C-3 pendant la réaction. En fait, on peut voir sur les modèles moléculaires que le sulfonate en C-3 s'éloigne du groupe aminométhyl au cours de la cyclisation ce qui favorise la formation de **4**. Ce facteur de soulagement stérique est absent dans le cas de **7**; la cyclisation de ce dernier est relativement difficile.

Dans les deux systèmes analogues *trans* et *cis* ditosyloxy-3,4 hydroxyméthyl-2 tétrahydrofuranne (**5**), on observe la même influence de la stéréochimie relative en C-2, C-3 et C-4 sur la vitesse de la cyclisation. Alors que le dérivé *trans* se cyclise presque quantitativement après 3 h de réaction avec le méthylate de sodium en dioxo-2,5 tosyloxy-7 bicyclo[2.2.1]heptane, le rendement de la cyclisation pour le dérivé *cis* n'est que de 15 % après 18 h (**5**).



(*) Ce travail fait partie de la thèse de doctorat ès sciences physiques de J. CLEOPHAX enregistrée au CNRS sous le numéro A. O. 5191.

Par contre, à partir de l'azido-4 tosyloxy-3 méthyloxy-méthyl-2 tétrahydrofuranne **9** (2), l'hydrogénation catalytique ou la réduction par NaBH_4 , suivies de la tosylation, n'ont pas donné le dérivé amino-4 correspondant, **10**. L'aziridine **11** et le dérivé bicyclique **8** sont formés dans une proportion de 1 à 9 environ. La cyclisation en un système bicyclique [2.2.1] **8** est favorisée, comme attendu, par rapport à celle donnant un bicyclo[3.1.0], ici l'aziridine **11**.

En conclusion, le composé **8** est obtenu à partir de **10** beaucoup plus facilement qu'à partir de **7**, probablement parce que la fonction amine dans **10** est liée à un carbone secondaire et le méthyloxy à un carbone primaire.

Ce travail a bénéficié d'une aide matérielle de la Ligue Nationale Française contre le Cancer. Nous remercions Monsieur le Professeur E. LEDERER pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail et Monsieur D. MERCIER pour ses conseils.

PARTIE EXPÉRIMENTALE.

Les spectres IR ont été pris sur un appareil Perkin-Elmer 257, les spectres de RMN ont été mesurés sur des appareils Varian A 60 ou T 60. Sauf indications contraires, le solvant utilisé a été CDCl_3 . Les spectres de masse ont été mesurés sur un appareil MS 9.

Les microanalyses ont été effectuées au Laboratoire central du CNRS. La détermination des pouvoirs rotatoires a été faite à l'aide d'un appareil « Quick » de Roussel et Jouan. Les points de fusion sont corrigés.

Trans ditosyloxy-3,4 azidométhyl-2 tétrahydrofuranne **2**.

Le mélange de 4,73 g du tritosylate **1**, 1,56 g d'azohydrate de sodium et 25 ml de DMF est chauffé sous agitation 1 h 30 à 100°. Après refroidissement, il est versé sur de la glace, extrait au chloroforme. La solution chloroformique est lavée deux fois à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et évaporée à sec. Il reste un résidu solide qui est recristallisé dans l'éthanol. On isole 3,17 g d'azide **2** cristallisé (Rdt = 85 %).

$F = 108-110^\circ$; $[\alpha]_D = +32^\circ$ ($c = 1$; CHCl_3).

Analyse $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}_2$:

Calc. % :	C 48,79	H 4,49	N 8,99	S 13,70
Tr. :	48,87	4,33	8,89	13,72.

Spectre IR (nujol) : bande azide : 2100 cm^{-1} ; bande due au tosyloxy : 1600 cm^{-1} .

Spectre de RMN (C_6D_6) : singulet (6 H), $\delta = 1,90\text{ ppm}$ (CH_3 du tosyloxy); multiplet (2 H), $\delta = 2,90\text{ ppm}$ (CH_2 en 1); multiplet (3 H), $\delta = 3,64\text{ ppm}$ (H_2 , H_5); quadruplet (1 H), $\delta = 4,90\text{ ppm}$ (H_3); multiplet (1 H), $\delta = 5,10\text{ ppm}$ (H_4); deux multiplets (6 H), $\delta = 6,95\text{ ppm}$ et $\delta = 7,75\text{ ppm}$ (protons aromatiques du tosyloxy).

Hydrogénation catalytique de **2**.

L'hydrogénation à pression et température ordinaires de l'azide **2** (800 mg) dissous dans 40 ml de méthanol est effectuée en présence de 160 mg d'oxyde de platine d'Adams. Le catalyseur est séparé par filtration. Le filtrat est évaporé à sec, laissant un sirop incolore, homogène sur couche mince (révélation par la ninhydrine).

Ce sirop est mis en solution dans 8 ml de pyridine et à 0° , on ajoute 760 mg de chlorure de tosyloxy. Après une nuit à 0° , le mélange est versé sur de la glace, extrait au chloroforme. La phase chloroformique est lavée par une solution diluée de bicarbonate de sodium puis par l'eau, séchée et évaporée.

On obtient le N-tosylate **3** comme un solide (Rdt = 90 %) et deux recristallisations dans l'éthanol conduisent au produit analytique. $F = 154-157^\circ$; $[\alpha]_D = +15^\circ$ ($c = 0,7$; CHCl_3).

Analyse $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{O}_9\text{NS}_3$:

Calc. % :	C 52,26	H 4,85	N 2,34	S 16,08
Tr. :	52,24	4,70	2,35	16,08.

Spectre de RMN (CDCl_3) : deux singulets (9 H), $\delta = 2,42\text{ ppm}$ (CH_3 du N-tosyle), $\delta = 2,44\text{ ppm}$ (CH_3 du O-tosyle); multiplet (2 H), $\delta = 3,04\text{ ppm}$ (CH_2 en 1); multiplet (5 H) entre 3,5 et 5 ppm (H_2 , H_3 , H_4 , H_5); deux multiplets (12 H), $\delta = 7,34\text{ ppm}$ et $\delta = 7,70\text{ ppm}$ (protons aromatiques du tosyloxy).

N-tosyl oxa-2 aza-5 tosyloxy-7 bicyclo[2.2.1]heptane **4**.

A une solution de 270 mg du N-tosylate **3** dans 10 ml de méthanol, on ajoute 22 mg de sodium dans 5 ml de méthanol. On chauffe à reflux 3 h, puis on évapore à sec. Le résidu solide est dissous dans le chloroforme, la phase organique est lavée à l'eau jusqu'à neutralité, séchée et évaporée. Le dérivé **4** est isolé pratiquement pur et est recristallisé dans l'éthanol. $F = 138-139^\circ$; $[\alpha]_D = -4^\circ$ ($c = 1,15$; CHCl_3) (Rdt = 90 %).

Analyse $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_6\text{NS}_2$:

Calc. % :	C 53,90	H 5,00	N 3,31	S 15,12
Tr. :	53,68	5,06	3,46	14,79.

Réduction de l'azide **2** par NaBH_4 .

L'azide **2** (3,4 g) est dissous dans 30 ml d'isopropanol et à ébullition on ajoute 1 g de NaBH_4 . Après 3 h à reflux la solution est refroidie, versée dans l'eau, extraite au chloroforme. La phase chloroformique est lavée à l'eau saturée de NaCl jusqu'à neutralité, séchée. Les solvants organiques sont évaporés, laissant un sirop incolore (1,42 g) chromatographiquement pur.

a) Préparation du dérivé *N*-tosyl oxa-2 aza-5 tosyloxy-7 bicyclo[2.2.1]heptane **4**.

Une partie de ce sirop (600 mg) est dissous dans 8 ml de pyridine et tosylé à 0° par 720 mg de chlorure de tosyloxy. Après une nuit à 0° , le mélange est versé sur de la glace et traité comme dans le cas de **3**. Une recristallisation dans l'éthanol donne un produit parfaitement pur, identique à celui provenant du traitement de **3** par le méthylate de sodium. $F = 138-139^\circ$; point de fusion mixte $F = 138-139^\circ$; $[\alpha]_D = -3^\circ$ ($c = 1,9$; CHCl_3).

b) *N*-benzyl oxa-2 aza-5 tosyloxy-7 bicyclo[2.2.1]heptane **5**.

Dans un ballon à deux cols, on agite sous azote pendant 30 mn une suspension de 90 mg de NaH dans 10 ml de diméthylsulfoxyde (DMSO), puis on ajoute goutte à goutte une solution de 360 mg du produit de réduction par NaBH_4 dans 4 ml de DMSO. L'agitation est maintenue 2 h, puis le chlorure de benzyle (0,4 ml) est ajouté goutte à goutte, toujours sous agitation. Après 3 h, le mélange est versé sur de la glace et extrait au chloroforme. La phase organique est lavée à l'eau, séchée et évaporée au maximum sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice. Le dérivé *N*-benzyl **5** est recristallisé du mélange chloroforme-éther de pétrole. $F = 78-79^\circ$; $[\alpha]_D = -7^\circ$ ($c = 1$; CHCl_3).

Analyse $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{NS}$:

Calc. % :	C 63,5	H 5,89	N 3,90	S 8,90
Tr. :	63,78	5,67	4,15	9,14.

Hydrogénation catalytique

du *cis* ditosyloxy-3,4 azidométhyl-2 tétrahydrofuranne **6**.

L'azide **6** (850 mg) est réduite en solution dans le méthanol en présence de 80 mg d'oxyde de platine d'Adams.

Après filtration du catalyseur et évaporation, l'amine correspondant à **6** se présente comme un sirop incolore.

L'amine est tosylée à 0° , dans 6 ml de pyridine par 850 mg de chlorure de tosyloxy. Un traitement identique à celui décrit pour **3** permet d'obtenir le N-tosylate **7** qui est recristallisé dans l'éthanol. $F = 160-162^\circ$; $[\alpha]_D = -13^\circ$ ($c = 1,3$; CHCl_3).

Analyse $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{O}_9\text{NS}_3$:

Calc. % :	C 52,26	H 4,85	N 2,34	S 16,08
Tr. :	52,50	4,78	2,19	15,79.

Spectre de RMN (CDCl_3) : singulet (9 H), $\delta = 2,46\text{ ppm}$ (CH_3 du tosyloxy); multiplet (2 H), $\delta = 3,01\text{ ppm}$ (CH_2 en 1); multiplet (5 H

entre 3,6 et 4,9 ppm (H_2 , H_3 , H_4 , H_5); deux multiplets (12 H), $\delta = 7,34$ ppm et $\delta = 7,70$ ppm (protons aromatiques du tosyloxy).

Réduction de l'azide **6** par $NaBH_4$.

La solution de 390 mg d'azide **6** dans 20 ml d'isopropanol est portée à ébullition; 150 mg de $NaBH_4$ sont alors ajoutés et le reflux est maintenu pendant 4 h. La solution refroidie est versée dans l'eau et extraite au chloroforme. On lave la phase organique à l'eau jusqu'à neutralité, on sèche et on évapore à sec. L'amine obtenue est mise en solution dans 4 ml de pyridine et à 0°, 200 mg de chlorure de tosyloxy sont ajoutés. L'extraction suivant le procédé habituel (cf préparation de **3**) et la recristallisation du résidu dans l'éthanol fournissent le N-tosylate **7** identique à celui préparé par hydrogénation catalytique puis tosylation. $F = 160-162^\circ$, point de fusion mixte $160-162^\circ$.

Préparation du N-tosyl oxa-2 aza-5 tosyloxy-7 bicyclo[2.2.1]heptane **8** à partir de **7**.

Le N-tosylate **7** (720 mg) est dissous dans 15 ml de méthanol; on ajoute 65 mg de sodium dans 15 ml de méthanol. Cette solution est portée à reflux 7 h. La chromatographie sur couche mince révèle la présence d'un produit nouveau à côté du N-tosylate **7**. La solution est évaporée à sec, le reliquat est dissous dans le chloroforme. Après lavage à l'eau et évaporation du solvant, le mélange résiduel est séparé par chromatographie sur colonne de gel de silice. Le dérivé norbornanique **8** est isolé avec un rendement de 70 %. Une recristallisation dans l'éthanol donne le produit analytique. $F = 103-104^\circ$; $[\alpha]_D = -13^\circ$ ($c = 1,1$; $CHCl_3$).

Analyse $C_{19}H_{21}O_6NS_2$:

Calc. %:	C 53,90	H 5,00	N 3,31	S 15,12
Tr. :	53,87	5,13	3,26	14,99.

Préparation de **8**

à partir de l'azido-4 tosyloxy-3 méthyloxyméthyl-2 tétrahydrofuranne **9**.

a) Hydrogénation catalytique.

Le mésylate **9** (360 mg) est hydrogéné en solution méthanolique en présence de 80 mg d'oxyde de platine d'Adams à pression et

température ordinaires. On isole après filtration du catalyseur et évaporation du méthanol un solide blanc. La chromatographie sur couche mince révélée par le ninhydrine indique que deux dérivés aminés sont en présence, l'un étant très majeur.

La tosylation de ce produit dans 6 ml de pyridine par 300 mg de chlorure de tosyloxy suivant le processus habituel permet d'isoler après 2 recristallisations dans l'éthanol le dérivé **8** identique à celui décrit ci-dessus ($Rdt = 85\%$). $F = 103-105^\circ$; $[\alpha]_D = -13^\circ$ ($c = 1,1$; $CHCl_3$).

Analyse $C_{19}H_{21}NO_6S_2$:

Calc. %:	C 53,90	H 5,00	N 3,31	S 15,12
Tr. :	53,79	5,06	3,37	15,04.

b) Réduction par $NaBH_4$.

La solution de 1,3 g d'azide **9** dans 60 ml d'isopropanol est portée à ébullition et additionnée de 1 g de $NaBH_4$. Après 3 h à ébullition, on refroidit le mélange, on le verse dans l'eau. Une séparation chloroforme-eau comme dans les cas précédents permet d'isoler un résidu qui est lui aussi composé des deux dérivés aminés.

Par tosylation de ce produit brut, comme en a), on obtient le dérivé **8** avec un rendement de 80 %.

BIBLIOGRAPHIE.

- (1) J. CLEOPHAX, J. HILDESHEIM, R. E. WILLIAMS et S. D. GÉRO, *Bull. Soc. chim.*, 1967, p. 1415.
- (2) J. CLEOPHAX, J. HILDESHEIM, A. M. SEPULCHRE et S. D. GÉRO, *Bull. Soc. chim.*, 1969, p. 153.
- (3) J. CLEOPHAX, J. HILDESHEIM et S. D. GÉRO, *C.R. Acad. Sci.*, Paris, 1967, **265**, 257.
- (4) J. CLEOPHAX, A. GAUDEMER, A. M. SEPULCHRE et S. D. GÉRO, Communication suivante.
- (5) J. CLEOPHAX, S. D. GÉRO, A. GAUDEMER et A. M. SEPULCHRE, *Carbohydr. Res.*, 1969, **9**, 361.
- (6) W. MEYER ZU RECKENDORF, *Chem. Ber.*, 1965, **98**, 93.
- (7) T. L. HULLAR et S. B. SISKIN, *J. org. Chem.*, 1970, **35**, 225; et références citées dans cet article.
- (8) A. M. SEPULCHRE, J. CLEOPHAX, J. HILDESHEIM et S. D. GÉRO, *Carbohydr. Res.*, sous presse.

IMPRIMERIE DURAND — 28-LUISANT.

Directeur : Conseil d'Administration de la S.C.F. Autorisation S 7

**N° 726. — Synthèse de dérivés aminés
de l'oxa-2 aza-5 bicyclo[2.2.1]heptane.**

Étude par RMN de dérivés dioxo-2,5 et oxa-2 aza-5 bicyclo[2.2.1]heptaniques (*),

par Jeannine CLEOPHAX, Alain GAUDEMER, Anne-Marie SEPULCHRE et Stephan D. GÉRO.

(*Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS, 91-Gif-sur-Yvette.*)

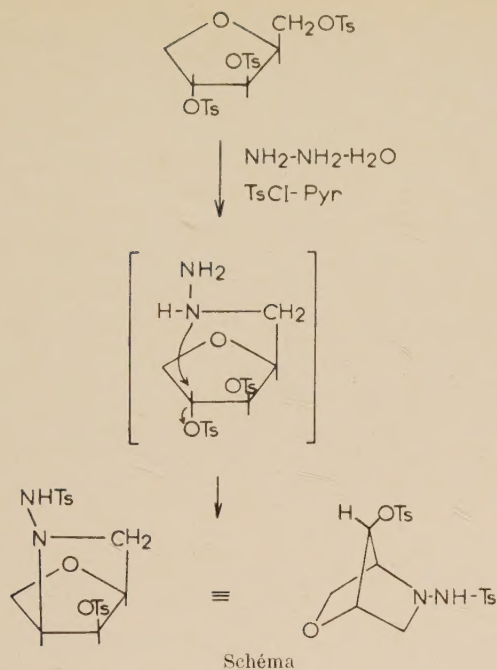
(*Manuscrit reçu le 8.5.70.*)

Les dérivés aminés de l'oxa-2 aza-5 bicyclo[2.2.1]heptane **2** et **10** ont été synthétisés à partir de tétrahydrofurannes convenablement substitués, par cyclisation intramoléculaire. La structure d'un certain nombre de dioxo-2,5 et oxa-2 aza-5 bicyclo[2.2.1]heptanes a été vérifiée par étude en spectrométrie de RMN.

Dans l'article précédent (1), nous avons décrit les oxa-2 tosyloxy-7 bicyclo[2.2.1]heptanes **5** et **6**. L'élaboration de dérivés de même squelette portant une fonction amine sur le carbone 7 ou l'azote 5 et l'étude par RMN de ces composés feront l'objet de cet article.

Cet travail fait partie de la thèse de doctorat ès sciences de J. CLEOPHAX enregistrée au CNRS sous le numéro 1.

Une voie raisonnable pour la synthèse d'un composé N-aminé consiste à faire réagir l'hydrazine sur le tritosylate **1** (2). L'hydrazine est connue comme un nucléophile très puissant capable de substituer les sulfonates secondaires même très encombrés. Tenant compte de la stéréochimie de **1**, on a anticipé que le tosyloxy primaire doit être déplacé et que le dérivé hydrazino ainsi obtenu doit se cycliser *in situ* et conduire au N-amino oxa-2 aza-5 tosyloxy-7 bicyclo[2.2.1]heptane (voir schéma), (3, 4, 5).



Nous avons utilisé, au lieu de l'hydrazine anhydre, l'hydrate d'hydrazine à 95 % facile à manipuler et ne présentant aucun danger.

Le traitement de **1** par ce réactif a donné une substance sirupeuse, homogène sur couche mince, qui pourrait être, soit le N-amino oxa-2 aza-5 tosyloxy-7 bicyclo[2.2.1]heptane **2**, soit l'oxa-2 diaza-5,6 tosyloxy-8 bicyclo[3.2.1]octane **3**. Le spectre IR de ce sirop comporte une bande large vers $3\,360\text{ cm}^{-1}$ et une bande intense à $1\,650\text{ cm}^{-1}$. Ceci laisse supposer la présence d'une fonction amine primaire. La structure **2** semble donc plus probable.

La tosylation fournit un N-tosylate cristallin dont l'analyse correspond à l'introduction d'un seul groupe tosyloxy. Le dérivé oxa-2 diaza-5,6 tosyloxy-7 bicyclo[3.2.1]octane **3** aurait conduit à un N, N'-ditosylate. L'absence de ce dernier permet d'écarter l'hypothèse de la formation de **3**. D'autre part, le spectre de RMN du N-tosylate est compatible seulement avec la structure oxa-2 aza-5 norbornanique **4**.

L'introduction d'une fonction azotée sur le carbone 7 a été tentée par substitution du groupement tosyloxy des composés **5** et **6** (1). On sait que la position C-7 d'un système norbornanique est peu réactive.

Pour l'isomère **5**, le groupe tosyloxy se trouve du côté opposé à l'oxygène hétérocyclique. *A priori*, son déplacement par un nucléophile sera difficile, l'atome d'oxygène en 2 a tendance à empêcher l'approche du réactif (6, 7). Aucune assistance de la part de l'atome d'azote n'est possible. Après plusieurs essais de réaction dans le N,N-diméthylformamide jusqu'à 170° en présence d'azothydrate de sodium, seul le produit de départ a été récupéré.

Le problème pour le dérivé **6** est différent. Le tosyloxy en C-7 est du côté de l'atome d'oxygène en 2 et une participation de l'atome d'azote dans la substitution peut être envisagée. Le déplacement pourra avoir lieu avec inversion ou rétention de configuration, ou réarrangement du squelette moléculaire.

La réaction de **6** avec l'azothydrate de sodium dans le N,N-diméthylformamide conduit à un mélange de composés possédant des fonctions azides comme le montre l'absorption intense à $2\,100\text{ cm}^{-1}$ dans le spectre IR du produit brut. Les difficultés rencontrées pour séparer et identifier les composants de ce mélange ont incité à rechercher une autre méthode.

Une autre alternative possible pour arriver à un oxa-2 aza-5 norbornane portant une fonction azotée en C-7 est de partir du *trans* ditosyloxy-3,4 benzoyloxyméthyl-2 tétrahydrofuranne **7** (8). On voit d'après le modèle moléculaire de **7** que la substitution SN_2 sur C-4 est gênée par le groupe tosyloxy sur C-3. Cependant si le sulfonxyloxy sur C-4 est déplacé, l'accès du réactif au carbone 3 pour substituer le deuxième tosyloxy est alors très aisé. Lorsque le ditosylate **7** est traité dans le N,N-diméthylformamide par l'azothydrate de sodium, la chromatographie sur couche mince révèle, à côté du produit de départ, la formation d'un seul composé nouveau qui a été séparé par chromatographie. Le spectre IR de ce dernier présente une bande azide intense à $2\,100\text{ cm}^{-1}$ et le spectre de RMN s'accorde avec une structure diazido-3,4 benzoyloxyméthyl-2 tétrahydrofuranne.

Nous n'avons jamais constaté qu'une fonction azide donne lieu à des réactions de déplacement avec assistance anchimérique (9). Par conséquent, nous avons conclu que le diazide **8** a été formé par deux substitutions SN_2 sur **7**.

La position relative des groupes azides en C-3 et C-4 ne peut toutefois pas être confirmée à partir du spectre RMN de **8**.

Une preuve de la structure **8** peut être établie par la séquence de réactions ci-après.

Le diazide **8** est débénzoylé catalytiquement par le méthylate de sodium dans le méthanol, mézylé *in situ* pour donner un mésylate chromatographiquement pur, **9**, qui n'a pas pu être cristallisé.

L'hydrogénation catalytique de **9**, suivie de la tosylation fournit un N-tosylate cristallin. L'analyse élémentaire et le spectre de RMN de celui-ci permettent de lui assigner la structure **10**. Le pic moléculaire de **10** n'apparaît pas en spectrométrie de masse, mais on observe un pic à *m/e* 267 (M-155) correspondant vraisemblablement à la perte du tosyloxy du groupe tosylamide en C-7.

Le fait que la cyclisation de **9** à un système oxa-aza-bicyclo[2.2.1]heptane (qui après tosylation donne **10**) ait procédé par hydrogénation catalytique sans addition d'une base extérieure est en accord avec notre expérience concernant les cyclisations intramoléculaires de ce type de composés (**1**, **10**) et prouve également que la stéréochimie indiquée pour le diazide **8** est correcte.

Étude des spectres de résonance magnétique nucléaire des dérivés oxa-aza et dioxabicyclo[2.2.1]heptaniques.

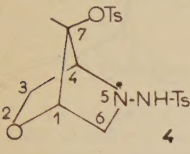
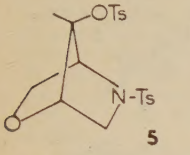
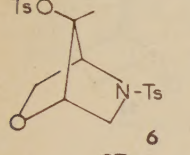
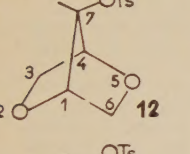
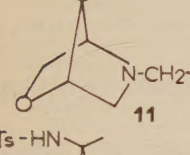
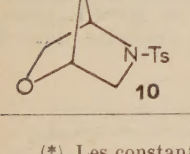
Les dérivés bicyclo[2.2.1]heptaniques ont fait l'objet d'études nombreuses par RMN (11) et ces travaux ont permis de déterminer les constantes de couplage entre les différents protons de ces composés. Il nous a semblé intéressant de savoir comment ces couplages étaient modifiés lorsque les carbones C-2 et C-5 du système bicycloheptanique sont remplacés par un azote et un oxygène ou par deux oxygènes. Pour cette raison une analyse détaillée des spectres de RMN des composés oxa-aza et dioxabicyclo[2.2.1]heptaniques préparés au cours de nos études (**1**, **7**) a été effectuée (tableau I).

Dans ces composés, les protons des cycles se trouvent tous liés à des carbones situés en α d'azote ou d'oxygène et, pour cette raison, donnent toujours des signaux distincts les uns des autres.

L'utilisation de C_6D_6 comme solvant a permis d'obtenir dans la plupart des cas une meilleure séparation des signaux qu'avec CDCl_3 . La détermination des couplages existant entre les différents protons a été effectuée au moyen d'expériences de double résonance.

Dans les composés oxa-aza bicyclo[2.2.1]heptaniques, la présence de deux hétéroatomes différents a permis d'identifier sans ambiguïté les signaux des pro-

TABLEAU I

Composés	Solvant	Déplacements chimiques (ppm)							Constantes de couplage (Hz) (*)							
		H ₁	H _{3x}	H _{3n}	H ₄	H _{6x}	H _{6n}	H ₇	J _{1,6x}	J _{1,6n}	J _{6x,6n}	J _{3x,4}	J _{3n,4}	J _{3n,3x}	J _{1,7}	J _{4,7}
	CDCl ₃ C ₆ D ₆	4,16 3,86	3,36 3,21	3,70 3,16	3,36 3,21	2,93 2,88	3,16 2,88	4,74 4,68	1,4	0,5	11,6	1,8		9,6	2,6	0,9
	CDCl ₃ C ₆ D ₆	4,29 4,00	3,83 3,27	3,89 3,70	4,29 4,16	3,35 3,33	3,45 3,33	4,71 4,66	1,6	0,75	9,7	1,5	0,5	8,2	2,6	1,3
	CDCl ₃ C ₆ D ₆	4,21 4,26	3,90 3,78	3,90 3,70	4,21 4,26	3,24 2,88	3,32 3,11	4,31 4,35	1,75	0,8	10,2	1,4	0,6	8,70		
	CDCl ₃ C ₆ D ₆	4,26 3,86	3,98 3,70	3,98 3,78	4,31 4,00	3,90 3,26	3,90 3,50	4,81 4,72	1,30	0,5	8,6	$\frac{1}{2}(J_{3x,4} + J_{3n,4}) = 1,3$		9,5	0,70	2,6
	CDCl ₃	4,15	3,78	4,01	3,33	3,05	2,83	4,79	1,5	0,5	10,5	1,5	0,5	7,8	2,6	1,2
	CDCl ₃	4,16	3,81	3,81	4,00	3,19	3,30	3,13		0,7	10,5	1,75	0,7	8,5	0,5	2,25

(*) Les constantes de couplage ont des valeurs identiques dans CDCl₃ et C₆D₆, dans la limite des erreurs expérimentales.

tons en C-3 et en C-6. On sait en effet que la constante J_{gem} est plus élevée en valeur absolue pour les protons du type $>N-CH_2-$ que pour ceux d'un groupement $-O-CH_2-$ (12). Dans la majorité des spectres, les protons H_{3n} et H_{3x} (*) sont anisochrones et apparaissent comme des doublets dédoublés. Par irradiation du proton H_4 , on transforme ces signaux en doublets ce qui permet de localiser le signal de H_4 et de déterminer les constantes $J_{4,3x}$ et $J_{4,3n}$. La configuration *exo* a été attribuée au proton en C-3 qui présente la constante de couplage la plus élevée avec le proton H_4 (11). L'identification des pics provenant des protons H_1 , H_{6n} et H_{6x} a été effectuée de manière identique. Le signal du proton H_7 est un quadruplet qui, par irradiation des protons H_1 ou H_4 , est transformé en doublet.

(*) Dans ce mémoire, les indices *n* et *x* désignent respectivement les positions endo et exo.

Dans le spectre du dérivé dioxabicyclo[2.2.1]heptanique **12** (7) les constantes $J_{3n,3x}$ et $J_{6n,6x}$ sont égales et ne peuvent être utilisées pour distinguer les pics des protons en C-3 de ceux des protons en C-6. Par suite de la présence en C-7 d'un groupement tosyloxy, les protons en C-3 et en C-6 ne résonnent pas à la même valeur du champ magnétique. Pour déterminer l'influence du groupement tosyloxy sur le déplacement chimique de ces protons, nous avons comparé entre eux les déplacements chimiques des protons H_{3x} dans les composés **5** et **6**. La différence observée ne peut en effet provenir que de l'orientation différente du groupement OTs par rapport au proton H_{3x} dans les deux composés. On constate que la proximité de ce groupement a pour effet de déblinder le proton H_{3x} du composé **6** de 0,07 ppm. Dans le spectre du composé **12**, le singulet à 3,98 ppm doit donc être attribué aux protons en C-3 et celui à 3,90 ppm aux protons en C-6. A partir de cette assignation, l'attribution des pics des protons H_1 , H_4 et H_7 a été effectuée en irradiant les

protons en C-3 puis en C-6. En mesurant le spectre du composé **12** dans C_6D_6 , on provoque l'inéquivalence des protons H_{3n} et H_{3p} ainsi que celle des protons H_{6n} et H_{6p} , ce qui rend possible la mesure des constantes de couplages $J_{3n,3p}$ et $J_{6n,6p}$.

Discussion des valeurs des couplages entre protons vicinaux.

Dans les composés étudiés, les constantes $J_{1,6p}$ et $J_{3,4p}$ sont pratiquement égales (1,40 à 1,80 Hz) et voisines des valeurs observées par PORTOGHESE et MIKHAIL dans les diaza-2,5 bicyclo[2.2.1]heptanes (**12 b**). Dans les dérivés norbornaniques, ces couplages ont une valeur notablement plus élevée (3 à 5 Hz) (**11**). La différence observée ne peut être attribuée à une différence de géométrie des deux types de composés : en effet, l'examen des modèles moléculaires montre que l'introduction d'un oxygène ou d'un azote en 2 ou en 5 a pour effet de diminuer les angles dièdres ($H_{6p}-C_6-C_1-H_1$) et ($H_{2p}-C_3-C_4-H_4$) ce qui devrait conduire à une augmentation des constantes $J_{1,6p}$ et $J_{4,3p}$. Les plus faibles valeurs de ces constantes dans les composés hétérocycliques doivent donc être attribuées à la présence de deux atomes électronégatifs de part et d'autre des fragments $H_{6p}-C_6-C_1-H_1$ et $H_{3p}-C_3-C_4-H_4$ (**13**).

Les constantes $J_{1,6n}$ et $J_{4,3n}$, bien que très faibles (0,5 à 0,8 Hz) ne sont pas nulles comme c'est le cas dans les dérivés norbornaniques, ce qui suggère des angles dièdres ($H_1-C_1-C_6-H_{6n}$) et ($H_4-C_4-C_3-H_{3n}$) différents dans les deux types de composés.

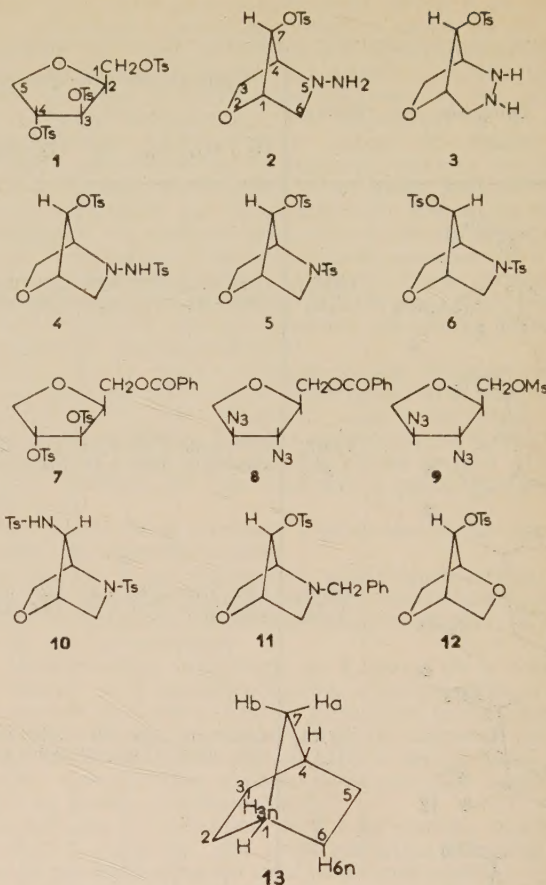
Dans les composés qui font l'objet de cette étude, on observe que les constantes $J_{1,7}$ et $J_{4,7}$ ne sont pas égales bien que les angles dièdres correspondants le soient. L'inégalité des constantes $J_{1,7}$ et $J_{4,7}$ peut s'expliquer par l'orientation différente de la liaison C_7-H_7 par rapport aux liaisons C_1-O et C_4-N (ou C_4-O). Plusieurs auteurs (**13**) ont observé qu'un substituant électronégatif X appartenant à

un fragment $H_A-C-C-H_B$ provoque une diminution de la constante vicinale plus importante lorsque les liaisons $C-X$ et $C-H_B$ sont antiparallèles que lorsqu'elles sont gauches. Or, la constante $J_{1,7}$ a effectivement une valeur plus faible ($0,60 \pm 0,1$ Hz) dans les composés **10** et **12** où les liaisons C_7-H_7 et C_1-O sont antiparallèles que dans les composés **4**, **5** et **11** où ces liaisons sont gauches ($J_{1,7} = 2,6$ Hz). Par contre, dans ces derniers composés, la liaison C_7-H_7 est antiparallèle à la liaison C_4-N (ou C_4-O), ce qui est en accord avec la faible valeur observée pour la constante $J_{4,7}$ ($1,05 \pm 0,15$ Hz).

Couplages à distances 4J .

Les dérivés norbornaniques **13** possèdent une géométrie qui permet l'existence de couplages 4J , par exemple entre les protons H_{3n} et H_{7a} , H_{6n} et H_{7b} , H_1 et H_4 (**11**).

Dans les dérivés bicycloheptaniques, possédant deux hétéroatomes en 2 et 5, les couplages de ce type sont trop faibles pour pouvoir être détectés. L'absence de couplage 4J dans ces composés ne semble pas due à des facteurs conformationnels : l'examen des modèles moléculaires montre que la présence de deux hétéroatomes modifie légèrement la géométrie du système bicyclic et qu'en particulier les liaisons C_3-H_{3n} et C_7-H_{7a} (ou C_6-H_{6n} et C_7-H_{7b}) sont un peu plus voisines de la coplanarité dans ces composés que dans les dérivés norbornaniques. Cette déformation devrait donc favoriser l'existence des couplages entre H_{3n} et H_{7a} ou entre H_{6n} et H_{7b} .



Ce travail a bénéficié d'une aide matérielle de la Ligue Nationale Française contre le Cancer.

Nous remercions Monsieur le Professeur E. LEDERER pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail et M^{mes} LACOMBE et ALAIS de l'aide qu'elles nous ont apportée dans la mesure des spectres de RMN.

PARTIE EXPÉRIMENTALE.

Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer 257, les spectres de RMN ont été mesurés sur des appareils Varian A 60, T 60 ou HA 100. Les spectres de masse ont été mesurés sur un appareil MS 9.

Les microanalyses ont été effectuées au Laboratoire Central du CNRS.

La détermination des pouvoirs rotatoires a été faite à l'aide d'un appareil « Quick » de Roussel et Jouan. Les points de fusion sont corrigés.

Action de l'hydrate d'hydrazine sur le tritosylate **1**.

Un mélange de 600 mg de tritosylate **1**, 10 ml de diméthylformamide et 10 ml d'hydrate d'hydrazine à 95 % est chauffé 3 h à 70°. Puis la solution refroidie est versée dans l'eau, extraite au chloroforme. La phase chloroformique est lavée deux fois à l'eau séchée et évaporée. On obtient un sirop incolore très épais **2** homogène en couche mince, dont le spectre IR (couche mince) présente des bandes à 3 360 et 1 650 cm^{-1} ($-NH_2$) et à 1 600 cm^{-1} ($-tosyl$).

Ce sirop est dissous dans 5 ml de pyridine, et à 0° on ajoute 670 mg de chlorure de tosyl. La solution est maintenue une nuit

à 0°, versée sur de la glace et extraite au chloroforme. La phase organique est lavée avec une solution diluée froide d'acide chlorhydrique, puis par une solution diluée de bicarbonate de sodium et enfin à l'eau. Après évaporation du solvant, il reste un résidu rouge qui est traité en solution éthanolique par du charbon. Deux recristallisations dans l'éthanol donnent le dérivé **3**.

F = 155-157°; $[\alpha]_D = -6^\circ$ ($c = 1,6$; CHCl_3).

Analyse $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$:

Calc. %:	C 52,05	H 5,06	N 6,39	S 14,60
Tr. :	52,29	4,99	6,42	14,45.

Diazido-3,4 benzoyloxyméthyl-2 tétrahydrofuranne **8**.

Le dérivé **7** (1,4 g) en solution dans 20 ml de diméthylformamide est chauffé à 115-120° en présence de 675 mg d'azothydrate de sodium pendant 3 h 30. Le mélange réactionnel assez coloré est versé sur de la glace, extrait au chloroforme. La solution chloroformique est lavée à l'eau, séchée et concentrée à sec. Le sirop marron obtenu est traité par l'éthanol dans lequel le benzoate de départ **7** recristallise. On le sépare par filtration et le filtrat est purifié par chromatographie sur gel de silice. 330 mg du diazide **8** (Rdt = 45 %) sont obtenus sous forme de sirop incolore assez mobile.

Spectre de RMN (CDCl_3): doublet (2 H) $\delta = 4,50$ ppm (CH_2 en 1); multiplet (4 H), $\delta = 4,00$ ppm ($\text{H}_2, \text{H}_3, \text{H}_4, \text{H}_5$); deux multiplets (3 H), (2 H), $\delta = 7,55$ ppm et $\delta = 8,10$ ppm (groupement benzoyle).

Diazido-3,4 méthyloxyméthyl-2 tétrahydrofuranne **9**.

Le dérivé **8** (290 mg) est dissous dans 10 ml de méthanol. On ajoute une solution de 10 mg de sodium dans 5 ml de méthanol. Après 2 h sous agitation magnétique, la chromatographie sur couche mince révèle que la débenzoylation est complète. Le méthanol est évaporé; le résidu est dissous dans le chloroforme. La solution chloroformique est lavée à l'eau jusqu'à neutralité, séchée et concentrée à sec sous vide poussé. Le produit obtenu est dissous dans 4 ml de pyridine et à 0°, on ajoute 0,2 ml de chlorure de mésyle. Après une nuit à 0°, le mélange est versé sur de la glace, extrait au chloroforme. La phase organique est lavée successivement par une solution froide et diluée d'acide chlorhydrique, de bicarbonate de sodium et par l'eau. Après séchage sur sulfate de sodium et évaporation du solvant, il reste un sirop mobile qui ne cristallise pas, même après chromatographie sur gel de silice.

Spectre de RMN (CDCl_3): multiplet (2 H), $\delta = 4,36$ ppm (CH_2 en 1); multiplet (4 H), $\delta = 4,00$ ppm ($\text{H}_2, \text{H}_3, \text{H}_4$ et H_5); singulet (3 H), $\delta = 3,06$ ppm (méthyle du mésyle).

Hydrogénation catalytique de **9**.

L'hydrogénation de **9** (175 mg) dans 20 ml de méthanol en présence de 50 mg d'oxyde de platine d'Adams, a été effectuée à

pression et température ordinaires. L'amine est obtenue comme un liquide incolore après séparation du catalyseur par filtration et évaporation du méthanol.

Tosylation.

A la solution du produit d'hydrogénation dans 5 ml de pyridine, sont ajoutées à 0°, 495 mg de chlorure de tosylo. La solution est gardée une nuit à 0° puis le tosylate **11** est isolé suivant le même mode opératoire que pour l'obtention de **3**. Deux cristallisations dans un mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole, permettent d'obtenir **11** analytiquement pur.

F = 170-172°; $[\alpha]_D = -27^\circ$ ($c = 1,04$; CHCl_3).

Analyse $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$:

Calc. %:	C 54,02	H 5,25	N 6,63	S 15,14
Tr. :	53,79	5,47	6,48	14,96.

BIBLIOGRAPHIE.

- (1) J. CLEOPHAX, J. LEBOUL, A. M. SEPULCHRE et S. D. GERO, *Bull. Soc. chim.*, Communication précédente.
- (2) H. PAULSEN et D. STOEY, *Chem. Ber.*, 1969, **102**, 820.
- (3) H. PAULSEN et G. STEINERT, *Chem. Ber.*, 1970, **103**, 475.
- (4) T. SUAMI, S. OGAWA, S. NAITO et H. SANO, *J. org. Chem.*, 1968, **33**, 2881; — T. SUAMI et H. SANO, *Tetrahedron Letters*, 1969, p. 1795.
- (5) A. ZOBACOVA et J. JARY, *Col. czech. chem. Comm.*, 1964, **23**, 2042.
- (6) J. D. HOBSON et W. D. RIDDELL, *Chem. Commun.*, 1968, p. 1180.
- (7) J. CLEOPHAX, S. D. GERO, A. GAUDEMER et A. M. SEPULCHRE, *Carbohydr. Res.*, 1969, **9**, 361.
- (8) J. CLEOPHAX, J. HILDESHEIM et S. D. GERO, *C.R. Acad. Sci.*, Paris, 1967, **265**, 257.
- (9) J. CLEOPHAX, J. HILDESHEIM, R. E. WILLIAMS et S. D. GERO, *Bull. Soc. chim.*, 1969, p. 1415.
- (10) A. M. SEPULCHRE, J. CLEOPHAX, J. HILDESHEIM et S. D. GERO, *Carbohydr. Res.*, sous presse.
- (11) F. A. L. ANET, *Canad. J. Chem.*, 1961, **39**, 789; — P. LASZLO et P. R. SCHLEYER, *J. amer. chem. Soc.*, 1964, **86**, 1171; — D. GAGNAIRE et E. PAYO-SUBIZA, *Bull. Soc. chim.*, 1963, p. 2627; — M. E. FREEBURGER, R. E. BUCKLES et J. K. STILLE, *Tetrahedron Letters*, 1968, p. 431; — J. DAVIS JR. et T. V. VAN AUKEN, *J. amer. chem. Soc.*, 1965, **87**, 3900.
- (12) a) R. C. COOKSON, T. A. CRABB, J. J. FRANKEL et J. HUDEC, *Tetrahedron*, 1966, Suppl. 7, 355; — b) P. S. PORTOGHÈSE et A. A. MIKHAIL, *J. org. Chem.*, 1966, **31**, 1059.
- (13) D. H. WILLIAMS et N. S. BHACCA, *J. amer. chem. Soc.*, 1964, **86**, 2742; — H. BOOTH, *Tetrahedron Letters*, 1965, p. 411.

IMPRIMERIE DURAND — 28-LUISANT.

Directeur : Conseil d'Administration de la S.C.F. Autorisation S 7

